# WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM Integnationales Büro



#### INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 7:

C07J 41/00, A61K 31/575, C07J 9/00

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/24761

A1

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:

4. Mai 2000 (04.05.00)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP99/07828

- (22) Internationales Anmeldedatum: 15. Oktober 1999 (15.10.99)
- (30) Prioritätsdaten:

198 49 722.9

28. Oktober 1998 (28.10.98) DE

- (71) Anmelder: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH [DE/DE]; Brüningstrasse 50, D-65929 Frankfurt am Main (DE).
- (72) Erfinder: WEICHERT, Andreas; Leipziger Strasse 21, D-63329 Egelsbach (DE). ENHSEN, Alfons; Birkenweg 4, D-64572 Büttelborn (DE). FALK, Eugen; Völklingerweg 15, D-60529 Frankfurt (DE). JANSEN, Hans-Willi; Distelweg 25, D-65527 Niedernhausen (DE). KRAMER, Werner; Henry-Moisand-Strasse 19, D-55130 Mainz-Laubenheim (DE). SCHWARK, Jan-Robert; Theresenstrasse 40, D-65779 Kelkheim (DE). LANG, Hans, Jochen; Rüdesheimer Strasse 7, D-65719 Hofheim (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

#### Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

- (54) Title: BILE-ACID SUBSTITUTED PHENYL ALKENOYL GUANIDINES, METHOD FOR THE PRODUCTION THEREOF, USE THEREOF AS MEDICAMENTS OR DIAGNOSTIC AGENTS AND MEDICAMENTS THAT CONTAIN THEM
- (54) Bezeichnung: GALLENSAUER SUBSTITUIERTE PHENYL-ALKENOYLGUANIDINE, VERFAHREN ZU IHRER HERSTEL-LUNG, IHRE VERWENDUNG ALS MEDIKAMENTE ODER DIAGNOSTIKA SOWIE SIE ENTHALTENDES **MEDIKAMENT**

$$T_1$$
 $T_2$ 
 $R_3$ 
 $R_2$ 
 $C_1$ 
 $C_2$ 
 $C_3$ 
 $C_4$ 
 $C_4$ 
 $C_5$ 
 $C_4$ 
 $C_5$ 
 $C_5$ 
 $C_6$ 
 $C_7$ 
 $C_7$ 

#### (57) Abstract

The invention relates to substituted phenyl alkenoyl guanidines, the pharmaceutically acceptable salts thereof, and physiolgically functional derivatives. Compounds of formula (I) are disclosed, wherein the radicals have the meanings thus cited. Also disclosed are the physiologically acceptable salts thereof, physiologically functional derivatives and methods for the production thereof. The inventive compounds are, for instance, suitable for use as medicaments for the prophylaxis or treatment of gall stones.

#### (57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft substituierte Phenyl-alkenoylguanidine und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate. Es werden Verbindungen der Formel (I), worin die Reste die angegebenen Bedeutungen haben, sowie deren physiologisch verträgliche Salze, physiologisch funktionelle Derivate und Verfahren zu deren Herstellung beschrieben. Die Verbindungen eignen sich z.B. als Medikamente zur Prophylaxe bzw. Behandlung von Gallensteinen.

#### LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Ammenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
ΑU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland		Republik Mazedonien	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	ΙE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		Amerika
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun		Korea	PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LŔ	Liberia	SG	Singapur		

WO 00/24761 PCT/EP99/07828

#### Beschreibung

GALLENSAUER SUBSTITUIERTE PHENYL-ALKENOYLGUANIDINE, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG, IHRE VERWENDUNG ALS MEDIKAMENTE ODER DIAGNOSTIKA SOWIE SIE ENTHALTENDES MEDIKAMENT

5

20

25

Die Erfindung betrifft substituierte Phenyl-alkenoylguanidine und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate.

Die Bildung von Gallensteinen wird neben einer Reihe von Faktoren wesentlich durch die Zusammensetzung der Galle bestimmt, im besonderen durch die Konzentration und das Verhältnis von Cholesterin, Phospholipiden und Gallensalzen. Voraussetzung für die Bildung von Cholesteringallesteinen ist das Vorhandensein einer an Cholesterin übersattigten Galle (Lit. Carey, M. C. and Small, D.M. (1978) The physical chemistry of cholesterol solubility in bile.

Relationship to gallstone formation and dissolution in man. J. Clin. Invest. 61: 998

Relationship to gallstone formation and dissolution in man, J. Clin. Invest. 61: 998-1026).

Gallensteine werden bislang vorwiegend chirurgisch entfernt, so daß ein großer therapeutischer Bedarf zur medikamentösen Gallensteinauflösung und zur Prävention der Gallensteinbildung besteht.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die in der Lage sind, die Bildung von Gallensteinen zu verhindern, indem sie die Übersättigung der Galle mit Cholesterin verhindern, oder indem sie die Bildung von Cholesterinkristallen aus übersättigten Gallen verzögern.

Die Erfindung betrifft daher Verbindungen der Formel I

4

-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-, -NR(47)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-, -NR(48)-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-, -CO-NR(48)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-, -O-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-, -SO<sub>2</sub>-NR(48)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-, -NR(48)-CO-CH<sub>2</sub>-CO-NR(48)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-, -NR(48)-CO-CH=CH-CO-NR(48)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-, -NR(48)-SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-

5

- R(47) Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, R(48)-CO-, Phenyl, Benzyl;
- R(48) Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, Phenyl und Benzyl, wobei der Phenylkern bis zu 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, CF<sub>3</sub>,Methyl, Methoxy;

10

15

- n 1 bis 8;
- R(40) bis R(45) unabhängig voneinander Wasserstoff, -OR(50), -SR(50), NHR(50), -NR(50)<sub>2</sub>, -O-(CO)-R(50), -S-(CO)-R(50), -NH-(CO)-R(50), -O-PO-(OR(50))-OR(50), -O-(SO<sub>2</sub>)-OR(50), -R(50), eine Bindung zu L; oder R(40) und R(41), R(42) und R(43), R(44) und R(45) bilden jeweils gemeinsam den Sauerstoff einer Carbonylgruppe;

wobei immer genau einer der Reste R(40) bis R(45) die Bedeutung einer Bindung zu L hat;

20

-OR(50), -NHR(50), -NR(50)<sub>2</sub>, -HN-CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>H, -HN-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-SO<sub>3</sub>H, -NH-CH<sub>2</sub>-COOH, -N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, -HN-CH(R46)CO<sub>2</sub>H, -OKa, wobei Ka ein Kation bedeutet, wie z.B. ein Alkali- oder Erdalkaliion oder ein quartäres Ammoniumion;

25

- R(46) Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Benzyl, -CH<sub>2</sub>-OH, H<sub>3</sub>CSCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, HO<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>-, HO<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>-;
- R(50) Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Phenyl oder Benzyl, wobei der Phenylkern 30 bis zu 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, CF<sub>3</sub>,Methyl, Methoxy; sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I

$$T_1$$
 $T_2$ 
 $T_3$ 
 $T_2$ 
 $T_3$ 

worin bedeuten

T1 und T2 unabhängig voneinander gleich

$$\mathsf{R}(\mathsf{E}) \overset{*}{ \bigvee_{\mathsf{O}} \mathsf{N} \mathsf{H}_2} \mathsf{N} \mathsf{H}_2$$

oder Wasserstoff, wobeiT1 und T2 nicht gleichzeitig Wasserstoff sein können;

L-z

Wasserstoff, F, Cl, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, , -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, wobei die

Alkylreste ein oder mehrfach mit F substituiert sein können,

(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkenyl, O-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl, O-Phenyl,

O-Benzyl, wobei der Phenylkern bis zu dreifach substituiert sein kann

mit F, Cl, CF<sub>3</sub>, Methyl, Methoxy, NR(9)R(10);

10

R(9), R(10) unabhängig voneinander Wasserstoff, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>;

5

- R(1), R(2), R(3) unabhängig voneinander Wasserstoff, F, Cl, CN, -SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, -SO<sub>2</sub>-N((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, -SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, wobei die Alkylreste ein oder mehrfach mit F substituiert sein können, -O-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylen-phenyl, -(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylen-phenyl, wobei die Phenylkerne bis zu 3-fach substituiert sein können mit F, Cl, CF<sub>3</sub>, Methyl, Methoxy;
- 10 L -O-, -NR(47)-, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylen-, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkenylen-, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkinylen-, -COO-, -CO-NR(47)-, -SO<sub>2</sub>-NR(47)-, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-, -NR(47)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-, -NR(48)-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-, -CO-NR(48)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-, -SO<sub>2</sub>NR(48)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-;
- 15 R(47) Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, R(48)-CO-, Phenyl, Benzyl;
  - R(48) Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Phenyl und Benzyl, wobei der Phenylkern bis zu 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, CF<sub>3</sub>, Methyl, Methoxy;
- 20 n 1-4;

30

- R(41), R(42), R(45) unabhängig voneinander Wasserstoff, -OR(50), NHR(50), -NR(50)<sub>2</sub>, -O-(CO)-R(50), -NH-(CO)-R(50);
- 25 R(50) Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Phenyl oder Benzyl, wobei der Phenylkern bis zu 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, CF<sub>3</sub>, Methyl, Methoxy;
  - -OR(50), -NHR(50), -NR(50)<sub>2</sub>, -HN-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>H, -HN-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-SO<sub>3</sub>H, -NH-CH<sub>2</sub>-COOH, -N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, -OKa, wobei Ka ein Kation bedeutet, wie z.B. ein Alkali- oder Erdalkaliion oder ein quartäres Ammoniumion;

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I

$$T_1$$
 $T_2$ 
 $T_2$ 
 $T_3$ 
 $T_3$ 
 $T_4$ 
 $T_2$ 

### worin bedeuten

T1 und T2 unabhängig voneinander

oder Wasserstoff, wobei T1 und T2 nicht gleichzeitig Wasserstoff sein können,

und L-z

5

- R(E) Wasserstoff, F, Cl, CN,  $(C_1-C_4)$ -Alkyl,  $(C_1-C_4)$ -Alkyl,  $-O(C_1-C_4)$ -Alkyl,  $CF_3$ ,  $-OCF_3$ ;
- R(1), R(2) unabhängig voneinander Wasserstoff, F, Cl, CN, -SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>-,
  -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, wobei die Alkylreste ein oder
  mehrfach mit F substituiert sein können, -O-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylen-phenyl, -

(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylen-phenyl, wobei die Phenylkerne bis zu 3-fach substituiert sein können mit F, Cl, CF<sub>3</sub>, Methyl, Methoxy;

- 10 R(47) Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, R(48)-CO-, Phenyl, Benzyl;
  - R(48) Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Phenyl und Benzyl, wobei der Phenylkern bis zu 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, CF<sub>3</sub>, Methyl, Methoxy;
- 15 n 1-4;
  - R(41) Wasserstoff, -OH;
- COR(50), -NHR(50), -NR(50)<sub>2</sub>, -HN-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>H, -HN-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO<sub>3</sub>H, -NH-CH<sub>2</sub>-COOH, -N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, -OKa, wobei Ka ein Kation bedeutet, wie z.B. ein Alkali- oder Erdalkaliion oder ein quartäres Ammoniumion;
- R(50) Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Phenyl oder Benzyl,wobei der Phenylkern bis zu 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, CF<sub>3</sub>, Methyl, Methoxy;

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

30 Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I mit der Struktur la

$$T_1$$
 $T_2$ 
 $R1$ 
 $R2$ 
 $R2$ 
 $R2$ 
 $R2$ 
 $R3$ 
 $R4$ 

worin bedeuten

T1 und T2 unabhängig voneinander

oder Wasserstoff, wobei T1 und T2 nicht gleichzeitig Wasserstoff sein können;

L-z

\_\_c=c-\_, -NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-:

5

10

- R(E) Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl;
- R(1), R(2) unabhängig voneinander Wasserstoff, F, Cl, CN, -SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, wobei die Alkylreste ein oder mehrfach mit F substituiert sein können;

10

15

25

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

5 "m" markiert in in den obigen Formeln den Anknüpfungspunkt von T1 oder T2 an den Phenylring der Formel I.

Enthalten die Verbindungen der Formel I ein oder mehrere Asymmetriezentren, so können diese sowohl S als auch R konfiguriert sein. Die Verbindungen können als optische Isomere, als Diastereomere, als Racemate oder als Gemische derselben vorliegen.

Die Doppelbindungsgeometrie der Verbindungen der Formel I kann sowohl E als auch Z sein. Die Verbindungen können als Doppelbindungsisomere im Gemisch vorliegen.

Der Ausdruck "wobei der Alkylrest ein oder mehrfach mit F substituiert sein kann" umfasst auch perfluorierte Alkylreste.

20 Die bezeichneten Alkylreste können sowohl geradkettig wie verzweigt vorliegen.

Pharmazeutisch verträgliche Salze sind aufgrund ihrer höheren Wasserlöslichkeit gegenüber den Ausgangs- bzw. Basisverbindungen besonders geeignet für medizinische Anwendungen. Diese Salze müssen ein pharmazeutisch verträgliches

Anion oder Kation aufweisen. Geeignete pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sind Salze anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoff-, Phosphor-, Metaphosphor-, Salpeter-, Sulfon- und Schwefelsäure sowie organischer Säuren, wie z.B.

30 Essigsäure, Benzolsulfon-, Benzoe-, Zitronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-, Glykol-, Isethion-, Milch-, Lactobion-, Malein-, Apfel-, Methansulfon-, Bernstein-, p-Toluolsulfon-, Wein- und Trifluoressigsäure. Für medizinische Zwecke wird in besonders bevorzugter Weise das Chlorsalz verwendet. Geeignete pharmazeutisch

•

WO 00/24761 PCT/EP99/07828

verträgliche basische Salze sind Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze (wie Natriumund Kaliumsalze) und Erdalkalisalze (wie Magnesium- und Calciumsalze).

11

Salze mit einem nicht pharmazeutisch verträglichen Anion gehören ebenfalls in den Rahmen der Erfindung als nützliche Zwischenprodukte für die Herstellung oder Reinigung pharmazeutisch verträglicher Salze und/oder für die Verwendung in nichttherapeutischen, zum Beispiel in-vitro-Anwendungen.

Der hier verwendete Begriff "physiologisch funktionelles Derivat" bezeichnet jedes

physiologisch verträgliche Derivat einer erfindungsgemäßen Verbindung der Formel
I, z.B. einen Ester, der bei Verabreichung an einen Säuger, wie z.B. den Menschen,
in der Lage ist, (direkt oder indirekt) eine Verbindung der Formel I oder einen aktiven
Metaboliten hiervon zu bilden.

- Zu den physiologisch funktionellen Derivaten z\u00e4hlen auch Prodrugs der erfindungsgem\u00e4\u00dfen Verbindungen. Solche Prodrugs k\u00f6nnen in vivo zu einer erfindungsgem\u00e4\u00dfen Verbindung metabolisiert werden. Diese Prodrugs k\u00f6nnen selbst wirksam sein oder nicht.
- Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in verschiedenen polymorphen Formen vorliegen, z.B. als amorphe und kristalline polymorphe Formen. Alle polymorphen Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen gehören in den Rahmen der Erfindung und sind ein weiterer Aspekt der Erfindung.

Nachfolgend beziehen sich alle Verweise auf "Verbindung(en) gemäß Formel (I)" auf Verbindung(en) der Formel (I) wie vorstehend beschrieben, sowie ihre Salze, Solvate und physiologisch funktionellen Derivate wie hierin beschrieben.

25

Die Menge einer Verbindung gemäß Formel (I), die erforderlich ist, um den gewünschten biologischen Effekt zu erreichen, ist abhängig von einer Reihe von Faktoren, z.B. der gewählten spezifischen Verbindung, der beabsichtigten Verwendung, der Art der Verabreichung und dem klinischen Zustand des Patienten.

WO 00/24761 PCT/EP99/07828

Im allgemeinen liegt die Tagesdosis im Bereich von 0,1 mg bis 100 mg (typischerweise von 0,1 mg bis 50 mg) pro Tag pro Kilogramm Körpergewicht, z.B. 0,1-10 mg/kg/Tag. Tabletten oder Kapseln, können beispielsweise von 0.01 bis 100 mg, typischerweise von 0,02 bis 50 mg enthalten. Im Falle pharmazeutisch verträglicher Salze beziehen sich die vorgenannten Gewichtsangaben auf das Gewicht des vom Salz abgeleiteten Aminopropanol-lons. Zur Prophylaxe oder Therapie der oben genannten Zustände können die Verbindungen gemäß Formel (I) selbst als Verbindung verwendet werden, vorzugsweise liegen sie jedoch mit einem verträglichen Träger in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung vor. Der Träger muß natürlich verträglich sein, in dem Sinne, daß er mit den anderen Bestandteilen der Zusammensetzung kompatibel ist und nicht gesundheitsschädlich für den Patienten ist. Der Träger kann ein Feststoff oder eine Flüssigkeit oder beides sein und wird vorzugsweise mit der Verbindung als Einzeldosis formuliert. beispielsweise als Tablette, die von 0,05% bis 95 Gew.-% des Wirkstoffs enthalten kann. Weitere pharmazeutisch aktive Substanzen können ebenfalls vorhanden sein, einschließlich weiterer Verbindungen gemäß Formel (I). Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können nach einer der bekannten pharmazeutischen Methoden hergestellt werden, die im wesentlichen darin bestehen, daß die Bestandteile mit pharmakologisch verträglichen Träger- und/oder Hilfsstoffen gemischt werden.

5

10

15

20

Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen sind solche, die für orale und perorale (z.B. sublinguale) Verabreichung geeignet sind, wenngleich die

geeignetste Verabreichungsweise in jedem Einzelfall von der Art und Schwere des zu behandelnden Zustandes und von der Art der jeweils verwendeten Verbindung gemäß Formel (I) abhängig ist. Auch dragierte Formulierungen und dragierte Retardformulierungen gehören in den Rahmen der Erfindung. Bevorzugt sind säure- und magensaftresistente Formulierungen. Geeignete magensaftresistente
 Beschichtungen umfassen Celluloseacetatphthalat, Polyvinylacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und anionische Polymere von Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester.

WO 00/24761 PCT/EP99/07828

5

10

15

20

30

13

Geeignete pharmazeutische Verbindungen für die orale Verabreichung können in separaten Einheiten vorliegen, wie zum Beispiel Kapseln, Oblatenkapseln, Lutschtabletten oder Tabletten, die jeweils eine bestimmte Menge der Verbindung gemäß Formel (I) enthalten; als Pulver oder Granulate; als Lösung oder Suspension in einer wäßrigen oder nicht-wäßrigen Flüssigkeit; oder als eine Öl-in-Wasser- oder Wasser-in-Öl-Emulsion. Diese Zusammensetzungen können, wie bereits erwähnt, nach jeder geeigneten pharmazeutischen Methode zubereitet werden, die einen Schritt umfaßt, bei dem der Wirkstoff und der Träger (der aus einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen bestehen kann) in Kontakt gebracht werden. Im allgemeinen werden die Zusammensetzungen durch gleichmäßiges und homogenes Vermischen des Wirkstoffs mit einem flüssigen und/oder feinverteilten festen Träger hergestellt, wonach das Produkt, falls erforderlich, geformt wird. So kann beispielsweise eine Tablette hergestellt werden, indem ein Pulver oder Granulat der Verbindung verpreßt oder geformt wird, gegebenenfalls mit einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen. Gepreßte Tabletten können durch Tablettieren der Verbindung in frei fließender Form, wie beispielsweise einem Pulver oder Granulat, gegebenenfalls gemischt mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inertem Verdünner und/oder einem (mehreren) oberflächenaktiven/dispergierenden Mittel in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen der pulverförmigen, mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel befeuchteten Verbindung in einer geeigneten Maschine hergestellt werden.

Pharmazeutische Zusammensetzungen, die für eine perorale (sublinguale)

Verabreichung geeignet sind, umfassen Lutschtabletten, die eine Verbindung gemäß

Formel (I) mit einem Geschmacksstoff enthalten, üblicherweise Saccharose und

Gummi arabicum oder Tragant, und Pastillen, die die Verbindung in einer inerten

Basis wie Gelatine und Glycerin oder Saccharose und Gummi arabicum umfassen.

Die Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel II,

- wobei T1, T2, R(1), R(2) und R(3) die oben angegebene Bedeutung haben und G für eine durch L-z austauschbare Funktionalität steht, in einer dem Fachmann bekannten Art und Weise mit einer Verbindung A-L-z zur Reaktion bringt, wobei GA abgespalten wird und eine Verbindung der Formel I entsteht.
- Die Funktionalität G der Verbindung mit der Formel II kann beispielsweise die Bedeutung von Brom oder Iod besitzen. Durch Pd(0)-Katalyse kann dann in bekannter Art und Weise die gewünschte C-C-Bindungsknüpfung erzielt werden.

$$R(44)$$
 $R(45)$ 
 $R(44)$ 
 $R(45)$ 
 $R(44)$ 
 $R(45)$ 
 $R(44)$ 
 $R(43)$ 
 $R(43)$ 
 $R(44)$ 
 $R(43)$ 
 $R(44)$ 
 $R(43)$ 

5

Die Acetylen-Gallensäurederivate der Formel III werden aus geeigneten Gallensäureketonen hergestellt. Dazu wird Lithiumacetylid analog zu bekannten Verfahren (US 5,641,767) an Ketogallensäuren addiert.

Die Verbindungen der Formel I und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate zeichnen sich durch eine günstige Beeinflussung der Gallezusammensetzung und verhindern die Bildung von Gallensteinen, indem sie die Übersättigung der Galle mit Cholesterin verhindern, oder indem sie die Bildung von Cholesterinkristallen aus übersättigten Gallen verzögern. Die Verbindungen können allein oder in Kombination mit lipidsenkenden Wirkstoffen eingesetzt werden. Die Verbindungen eignen sich insbesondere zur Prophylaxe sowie zur Behandlung von Gallensteinen.

10

5

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) gelangen in das hepatobiliäre System und wirken daher in diesen Geweben. So wird die Wasserabsorption aus der Gallenblase durch Inhibition des apikalen NHE-Antiports vom Subtyp 3 des Gallenblasenepithels gehemmt, was eine verdünnte Gallenflüssigkeit zur Folge hat.

15

Die biologische Prüfung der erfindungsgemäßen Verbindungen erfolgte durch Ermittlung der Inhibition des Natrium / Protonen-Austauscher Subtyp 3.

#### 1. Testbeschreibung

20

Zur Bestimmung der IC<sub>50</sub>-Werte für die Hemmung von humanem NHE-3 Protein (exprimiert in LAP1-Zellinie) wurde die Erholung des intrazellulären pHs (pH<sub>i</sub>) nach einer Ansäuerung ermittelt, die bei funktionsfähigem NHE auch unter bicarbonatfreien Bedingungen einsetzt. Dazu wurde der pH<sub>i</sub> mit dem pH-sensitiven
 Fluoreszenzfarbstoff BCECF (Calbiochem, eingesetzt wird die Vorstufe BCECF-AM) bestimmt. Die Zellen wurden zunächst mit BCECF beladen. Die BCECF-Fluoreszenz wurde in einem "Ratio Fluorescence Spectrometer" (Photon Technology International, South Brunswick, N.J., USA) bei Anregungswellenlängen von 505 und 440 nm und einer Emissionswellenlänge von 535 nm bestimmt und mittels
 Kalibrierungskurven in den pH<sub>i</sub> umgerechnet. Die Zellen wurden bereits bei der BCECF-Beladung in NH<sub>4</sub>CI-Puffer (pH 7,4) inkubiert (NH<sub>4</sub>CI-Puffer: 115 mM NaCI, 20 mM NH<sub>4</sub>CI, 5 mM KCI, 1 mM CaCI<sub>2</sub>, 1 mM MgSO<sub>4</sub>, 20 mM Hepes, 5 mM Glucose, 1 mg/ml BSA; mit 1 M NaOH wird ein pH von 7,4 eingestellt). Die

intrazelluläre Ansäuerung wurde durch Zugabe von 975 µl eines NH<sub>4</sub>Cl-freien Puffers zu 25 µl Aliquots der in NH<sub>4</sub>Cl-Puffer inkubierten Zellen induziert. Die nachfolgende Geschwindigkeit der pH-Erholung wurde 3 Minuten registriert. Für die Berechnung der inhibitorischen Potenz der getesteten Substanzen wurden die Zellen zunächst in Puffern untersucht, bei denen eine vollständige bzw. überhaupt keine pH-Erholung stattfand. Zur vollständigen pH-Erholung (100%) wurden die Zellen in Na<sup>+</sup>-haltigem Puffer inkubiert (133,8 mM NaCl, 4,7 mM KCl, 1,25 mM CaCl<sub>2</sub>, 1,25 mM MgCl<sub>2</sub>, 0,97 mM Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 0,23 mM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 5 mM Hepes, 5 mM Glucose, mit 1 M NaOH wird ein pH von 7,0 eingestellt). Für die Bestimmung des 0%-Wertes wurden die Zellen in einem Na<sup>+</sup>-freien Puffer inkubiert (133,8 mM Cholinchlorid, 4,7 mM KCI, 1,25 mM CaCl<sub>2</sub>, 1,25 mM MgCl<sub>2</sub>, 0,97 mM K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 0,23 mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 5 mM Hepes, 5 mM Glucose, mit 1 M NaOH wird ein pH von 7,0 eingestellt). Die zu testenden Substanzen wurden in dem Na\*-haltigem Puffer angesetzt. Die Erholung des intrazellulären pHs bei jeder getesteten Konzentration einer Substanz wurde in Prozent der maximalen Erholung ausgedrückt. Aus den Prozentwerten der pH-Erholung wurde mittels des Programms SigmaPlot (Version 3.0, Jandel Scientific, USA) der IC<sub>50</sub>-Wert der jeweiligen Substanz berechnet.

#### Ergebnisse:

20

25

5

10

15

Beispiel 1:

 $IC_{50} = 1.7 \,\mu\text{M}/I$ 

Die nachfolgenden Beispiele dienen zur näheren Erläuterung der Erfindung, ohne dieselbe auf in den Beispielen beschriebene Produkte und Ausführungsformen einzuschränken.

#### Liste der Abkürzungen:

	MeOH	Methanol
30	LAH	Lithiumaluminiumhydrid
	DMF	N,N-Dimethylformamid
	El	electron impact
	CI	Chemical Ionisation
	RT	Raumtemperatur
35	EE	Ethylacetat (EtOAc)

WO 00/24761 PCT/EP99/07828

18

mp Schmelzpunkt

HEP n-Heptan

DME Dimethoxyethan ES Elektronenspray

5 FAB Fast Atom Bombardment

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> Dichlormethan

THF Tetrahydrofuran

eq. Äquivalent

15

20

10 Allgemeines Verfahren zur Kopplung von Arylhalogeniden und substituierten, terminalen Acetylenen:

Das Arylhalogenid (1 eq) wird zusammen mit einer Hilfsbase (4 eq) wie z.B. Triethylamin und einem Pd-Katalysator wie z.B. Palladium-bis-triphenylphosphinodichlorid (3 mol%) in DMF vorgelegt. Innerhalb von 0.5-3h wird das Acetylenderivat langsam zugegeben und falls nötig nochmals obige Menge an Katalysator zugesetzt. Die Reaktionstemperatur kann dabei RT überschreiten und annähernd 100°C erreichen, typischerweise liegt sie bei 60°C. Durch Zusatz von Essigester läßt sich das Rohprodukt präzipitieren und filtrieren. Eine sich anschließende Salzbildung wird durch Säurezugabe in Aceton erreicht.

#### Beispiel 1:

5 4-{3β-[3,4-Bis-(3-guanidino-2-methyl-3-oxo-propenyl)-phenylethynyl]-3α,7α,12α-trihydroxy-10β,13β-dimethyl-hexadecahydro-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl}-pentansäure-diacetat, gelblicher Feststoff, Smp. 250°C (Zers.), MS: M\*+H (FAB)=880.

10

20

Darstellung der Zwischenprodukte 1 und 2:

Zwischenprodukt 1: 3ß-Acetylen-cholsäure

#### 15 Syntheseweg:

a) 3,7,12-Triacetylcholsäuremethylester

90 g Cholsäuremethylester und 3.0 g Dimethylaminopyridin wurden in 500 ml Pyridin gelöst, mit 500 ml Acetanhydrid versetzt und über Nacht bei Zimmertemperatur gerührt. Es wurde auf Eiswasser gegossen und mit Ethylacetat

- (3x) extrahiert. Trocknen (MgSO<sub>4</sub>) und Eindampfen der organischen Phase ergaben 92 g 3,7,12-Triacetylcholsäuremethylester, MS: M\*+Li (FAB)=555.
- b) 7,12-Diacetyl-cholsäuremethylester
   Bei 5°C wurden 150 ml Acetanhydrid langsam in 1.5 l Methanol zugetropft. Nach 15.
   Minuten wurden 92 g 3,7,12-Triacetylcholsäuremethylester zugegeben und 1 h bei Zimmertemperatur gerührt. Es wurde auf Eiswasser gegossen und mit Ethylacetat (3x) extrahiert. Die organische Phase wurde mit 1N Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen, mit
   MgSO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft. Es wurden 85 g Rohprodukt erhalten, MS: M\*+Li (FAB)=513.
- c) 3-Keto-7,12-diacetyl-cholsäuremethylester
   85 g (168 mmol) 7,12-Diacetylcholsäuremethylester, 183.7 g Pyridiniumchloro-chromat und 175 g Molekularsieb wurden in 2.5 l Dichlormethan 2 h bei
   15 Zimmertemperatur gerührt. Es wurde auf 7 l Diethylether gegossen, die Feststoffe abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde eingedampft und der Rückstand in Ethylacetat gelöst. Nach Chromatographie über eine Florisil-Säule wurden 59.6 g Produkt erhalten, MS: M\*+Li (FAB)=511.
  - d) 3β-Acetylen-7,12-diacetyl-cholsäuremethylester
- In 750 ml abs. Tetrahydrofuran wurde bei –55°C unter Argon 25 min Acetylen eingeleitet. Zu dieser Lösung wurden 145 ml 15% n-Butyllithium in Hexan zugetropft und 10 min nachgerührt. Anschließend wurden 45 g (89 mmol) 3-Keto-7,12-diacetylcholsäuremethylester zugegeben und 1.5 h bei –40°C gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 500 ml gesättigte wäßrige Ammoniumchloridiösung zugegeben und mit Ethylacetat (3x) extrahiert, die organische Phase über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde über Kieselgel chromatographiert (n-Heptan/ Ethylacetat 1:1). Es wurden 35.3 g Produkt erhalten, MS: M\*+Li (FAB)=537.
  - e) 3β-Acetylen-cholsäure

30

35.2 g (66 mmol) des Produkts aus d) wurden in 1 l Methanol gelöst, mit 300 ml 2N Natriumhydroxidlösung versetzt und 25 h unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wurde eingedampft, der Rückstarid in Wasser gelöst und mit 2N Salzsäure bis pH 2 angesäuert. Der Niederschlag wurde abfiltriert und mit Wasser neutral gewaschen. Trocknung des Rückstandes ergab 14.6 g Produkt, MS: M\*+Li (FAB)=439.

Zwischenprodukt 2: 1,2-Bis-[3-(E-2-methyl-propensäureguanidid)]-4-brom-benzol-dihydrochlorid

$$\begin{array}{c|c} & NH_2 \\ N & NH_2 \\ \hline O \\ N & NH_2 \\ \hline O \\ N & NH_2 \\ \hline O \\ NH_2 \\ \end{array}$$

### 5 Syntheseweg:

20

- a) 4-Brom-1,2-phthaldialkohol aus 4-Brom-phthalsäuredimethylester gemäß Standardmethoden (z.B. Reduktion mit LAH), farbloses Öl; MS (CI): M\*+H=217.
- b) 4-Brom-1,2-phthaldialdehyd aus 2a) durch z.B. Swern Oxidation unter Standardbedingungen, amorpher Feststoff, MS (CI): M\*+H=213.
- c) 4-Brom-1,2-di-[3-(E-2-methyl-propensäureethylester)]-benzol durch Deprotonierung von 1 eq 2-Phosphonopropionsäuretriethylester mit 1 eq. n-Butyllithium in Hexan bei 0°C und anschließender Reaktion bei RT mit 0.5 eq. 4-Brom-1,2-phthaldialdehyd 2b). Nach vollständiger Abreaktion des Dialdehyds wurde mit Wasser aufgearbeitet und dreimal mit Toluol ausgeschüttelt. Nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das verbleibende Rohprodukt chromatographisch an Kieselgel mit EE/HEP-Gemischen als Eluent getrennt, farbloses ÖI; MS (CI): M\*+H=381.
  - d) 4-Brom-1,2-di-[3-(E-2-methyl-propensäure)]-benzol aus 2c) durch Verseifung gemäß einer Standardmethode (Natriumhydroxid in Methanol), farbloser amorpher Feststoff, MS (ES): M\*+H=325.
    - e) 1,2-Bis-[3-(E-2-methyl-propensäureguanidid)]-4-brom-benzol-dihydrochlorid aus 2d) gemäß allg. Variante, farbloser Feststoff; mp 240°C; MS (FAB): M\*+H=407.
- f) 4-{3β-{3,4-Bis-(3-guanidino-2-methyl-3-oxo-propenyl)-phenylethynyl]-3α,7α,12α 25 trihydroxy-10β,13β-dimethyl-hexadecahydro-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl}pentansäure-diacetat aus 2e) und 3β-Acetylencholsäure mittels Pd(0)-Kopplung
  nach allg. Verfahren in DMF bei 60°C innerhalb 2h.

Beispiel 2:

10

4-{3β-[3,4-Bis-(3-guanidino-2-methyl-3-oxo-propenyl)-phenylethynyl]-3α,7α,12αtrihydroxy-10β,13β-dimethyl-hexadecahydro-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl}pentansäure-benzylester, gelblicher Feststoff, Smp. 155°C, MS: M\*+H (ES)=849.

Synthese analog Beispiel 1 unter Verwendung von  $3\beta$ -Acetylen-cholsäurebenzylester.

Beispiel 3:

5

4-{3β-[4-(3-Guanidino-3-oxo-propenyl)-phenylethynyl]-3α,7α,12α-trihydroxy-10β,13β-dimethyl-hexadecahydro-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl}-pentansäure-benzylester,

gelblicher Feststoff, Smp. 189°C, MS: M++H (FAB)=710.

10 Synthese analog allg. Verfahren unter Verwendung von 4-Brom-zimtsäureguanidid und 3β-Acetylen-cholsäurebenzylester.

Beispiel 4:

4-{3β-[4-(3-Guanidino-3-oxo-propenyl)-phenylethynyl]-3α,7α,12α-trihydroxy-10β,13β-dimethyl-hexadecahydro-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl}-pentansäuremethylester, gelblicher Feststoff, Smp. 60°C, MS: M\*+H (FAB)=718.

MS (FAB): 518 (M+H)\*

Synthese analog allg. Verfahren durch Reaktion von 4-Brom-zimtsäureguanidid und 3β-Acetylen-cholsäurebenzylester.

#### Beispiel 5:

5

 $(4-{3\beta-[3,4-Bis-(3-guanidino-2-methyl-3-oxo-propenyl)-phenylethynyl]-3α,7α,12α-trihydroxy- 10β,13β-dimethyl-hexadecahydro-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl}-pentanoylamino)-essigsäure.$ 

10

15

20

a) [4-(3 $\beta$ -Ethynyl-3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -trihydroxy-10 $\beta$ ,13 $\beta$ -dimethyl-hexadecahydrocyclopenta[a]phenanthren-17-yl)-pentanoylamino]-essigsäure-methylester

530 mg 3β-Acetylen-cholsäure (Zwischenprodukt 1e) sowie 510 μl Triethylamin werden in 30 ml THF gelöst und bei 0°C 175 μl Chlorameisensäureethylester zugetropft. 15 Minuten wird bei 0°C nachgerührt, anschließend eine Lösung von 340 mg Glycinmethylester-Hydrochlorid in 10 ml DMF zugetropft und 4 h bei RT gerührt. Mit 200 ml EE wird verdünnt und 2 mal mit je 50 ml einer 5% wäßrigen NaHSO<sub>4</sub>-Lösung gewaschen. Über MgSO<sub>4</sub> wird getrocknet und das Solvens im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in 100 ml EE ausgenommen und 3 mal mit je 50 ml einer gesättigten wäßrigen Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen. Über MgSO<sub>4</sub> wird getrocknet und das Solvens im Vakuum entfernt. Chromatographie an Kieselgel mit EE/MeOH 10:1 und anschließend ein zweites Mal mit EE liefert 280 mg eines farblosen Schaumes.

25  $R_f(EE) = 0.37$ 

- a) 3-(4-Brom-3-fluor-phenyl)-2-methyl-acrylsäure-butylester
- 2 g 1-Brom-2-fluor-4-iod-benzol und 1,1 ml Diisopropylethylamin werden in 20 ml Dimethylacetamid (wasserfrei) gelöst und 5 Minuten lang ein leichter Argonstrom durch die Lösung geleitet. Anschließend werden 1,4 ml Acrylsäurebutylester und 10 mg 2,6-Di-t-butyl-4-methylphenol zugegeben und auf 100°C erwärmt. Schließlich werden weitere 4 ml Dimethylacetamid mittels eines Argonstroms entgast und 80 mg Trans-bis(□-acetato)bis[o-(di-o-tolylphosphino)benzyl]dipalladium (Tetrahedron Lett. 1996, 37(36), 6535-6538) darin suspendiert. Diese Suspension wird zur Mischung der übrigen Reaktionspartner addiert und 90 Minuten bei 140°C gerührt. Das Gemisch wird anschleißend mit 200 ml EE verdünnt, 2 mal mit je 100 ml Wasser und 1 mal mit 100 ml einer gesättigten wäßrigen NaCl-Lösung gewaschen. Über MgSO<sub>4</sub> wird getrocknet und das Solvens im Vakuum entfernt. Chromatographie an Kieselgel liefert 230 mg eines farblosen Öls.

 $R_{f}(EE/HEP) = 0.27$  MS (DCI): 315 (M+H)<sup>+</sup>

- b) 3-{4-[17-(3-Carboxy-1-methyl-propyl)-3,7,12-trihydroxy-10,13-dimethyl-hexadecahydro-cyclopenta[a]phenanthren-3-ylethinyl]-3-fluor-phenyl}-2-methyl-acrylsäure-butylester
- 64 mg Bis-(triphenylphosphin)-palladium(II)-chlorid, 17 mg CuI, 0,5 ml Triethylamin sowie 230 mg 3-(4-Brom-3-fluor-phenyl)-2-methyl-acrylsäure-butylester werden in 10 ml wasserfreiem DMF gelöst und bei 60°C innerhalb einer Stunde eine Lösung von 395 mg 3□-Acetylen-cholsäure in 10 ml wasserfreiem DMF zugetropft. Eine Stunde wird bei 60°C gerührt und dann erneut eine Lösung von 395 mg 3□-Acetylen-

27

cholsäure in 10 ml wasserfreiem DMF bei 60 °C langsam zugetropft. Weitere 2 Stunden wird bei 60°C gerührt, anschließend nochmals 64 mg Bis-(triphenylphosphin)-palladium(II)-chlorid und 17 mg Cul zugegeben und erneut 2 Stunden bei 60°C gerührt. Schließlich werden weitere 80 mg 3D-Acetylen-cholsäure und 2 Stunden bei 60°C gerührt. Das Solvens wird im Vakuum entfernt, der Rückstand in 100 ml einer 5% wäßrigen NaHSO<sub>4</sub>-Lösung aufgenommen und 3 mal mit je 100 ml EE extrahiert. Über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wird getrocknet und das Solvens im Vakuum entfernt. Chromatographie an Kieselgel mit EE/MeOH 5:1 liefert 90 mg einer wachsähnlichen Substanz.

10  $R_{\ell}(EE/MeOH 5:1) = 0.56$ 

5

20

25

MS (FAB): 667 (M+H)+

c) 4-{3-[2-Fluor-4-(3-guanidino-2-methyl-3-oxo-propenyl)-phenylethinyl]3,7,12-trihydroxy- 10,13-dimethyl-hexadecahydrocyclopenta[a]phenanthren-17-yl}-pentansäure

73 mg Guanidin-Hydrochlorid und 71 mg Kalium-*t*-butylat werden in 2 ml wasserfreiem DMF gelöst und 30 Minuten bei RT gerührt. Diese Suspension wird zu 85 mg 3-{4-[17-(3-Carboxy-1-methyl-propyl)-3,7,12-trihydroxy-10,13-dimethyl-hexadecahydro-cyclopenta[a]phenanthren-3-ylethinyl]-3-fluor-phenyl}-2-methyl-acrylsäure-butylester gespritzt und 5 Stunden bei 100°C gerührt. Nach Abkühlung werden 10 ml Wasser zugegeben, mit wäßriger HCI-Lösung auf pH=4 gestellt und 3 mal mit je 10 ml EE extrahiert. Über MgSO<sub>4</sub> wird getrocknet und das Solvens im Vakuum entfernt. Chromatographie an Kieselgel mit Aceton/Wasser 10:1 liefert 15,5 mg eines amorphen Feststoffs.

 $R_f(Aceton/Wasser 10:1) = 0.19$ 

MS (ES): 652 (M+H)\*

Beispiel 7:

4-(3-{2-[2,6-Difluoro-4-(3-guanidino-2-methyl-3-oxo-propenyl)- phenylamino]-ethoxy}-7,12-dihydroxy-10,13-dimethyl-hexadecahydro-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl)-pentansäure

a) 4-(7,12-Dihydroxy-3-methanesulfonyloxy-10,13-dimethyl-hexadecahydrocyclopenta[a]phenanthren-17-yl)-pentansäure

5

100 g Cholsäure werden in 500 ml Pyridin gelöst und bei 0°C 23,1 ml Mesylchlorid über einen Zeitraum von 30 Minuten zugetropft. 3 Stunden lang wird bei RT gerührt, anschließend bei 0°C auf eine Lösung von 400 ml  $H_2SO_4$  in 3 l Wasser gegossen und 4 mal mit je 750 ml EE extrahiert. Über  $Na_2SO_4$  wird getrocknet und das Solvens im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit Diisopropylether zur Kristallisation gebracht und man erhält 117,1 g; mp 121°C (unter Zersetzung).  $R_f(EE/HEP/Essigsäure 5:5:1) = 0.31$  MS (FAB) : 487  $(M+H)^+$ 

15

10

b) 4-[7,12-Dihydroxy-3-(2-hydroxy-ethoxy)-10,13-dimethyl-hexadecahydro-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl]-pentansäure-methylester

116 g 4-(7,12-Dihydroxy-3-methanesulfonyloxy-10,13-dimethyl-hexadecahydro-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl)-pentansäure sowie 130 ml Triethylamin werden in 650 ml Glycol gelöst und 3 Stunden bei 100°C sowie 7,5 Stunden bei 115°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird bei 0°C auf eine Lösung von 400 ml H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> in 3 l Wasser gegossen und 7 mal mit je 750 ml EE extrahiert. Über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wird getrocknet und das Solvens im Vakuum entfernt. Man erhält das Zwischenprodukt ZWP.

WO 00/24761 PCT/EP99/07828

29

Bei 0°C werden 130 ml Acetylchlorid zu 900 ml Methanol getropft. Dann wird eine Lösung von ZWP in 400 ml zugegeben und 6 Stunden bei RT gerührt. 60 Stunden wird bei RT stehen gelassen, dann auf 2.6 l Wasser gegossen und 8 mal mit je 500 ml Diisopropylether (DIP) extrahiert. Die organische Phase wird anschließend noch 6 mal mit je 600 ml einer halbgesättigten wäßrigen einer NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen. Über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wird getrocknet und das Solvens im Vakuum entfernt. Chromatographie an Kieselgel mit EE liefert 32 g eines harzähnlichen Feststoffs.  $R_f(EE) = 0.19$ 

(M+H)<sup>+</sup>

10

5

c) 4-{3-[2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-ethoxy]-7,12-dihydroxy-10,13-dimethyl-hexadecahydro-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl}-pentansäure-methylester

15

1.5 g 4-[7,12-Dihydroxy-3-(2-hydroxy-ethoxy)-10,13-dimethyl-hexadecahydrocyclopenta[a]phenanthren-17-yl]-pentansäure-methylester, 950 mg
Triphenylphosphin und 550 mg Phthalimid werden in 26 ml THF auf 45 °C erwärmt und bei dieser Temperatur 1,14 ml Azodicarbonsäurediethylester zugetropft. 2
Stunden wird bei 45°C gerührt, anschließend das Reaktionsgemisch in 200 ml einer halbkonzentrierten wäßrigen NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gegossen und 3 mal mit je 200 ml EE extrahiert. Über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wird getrocknet und das Solvens im Vakuum entfernt. Chromatographie an Kieselgel mit *t*-Butylmethylether (MTB) liefert 1.76 g eines zähen Öls.

25  $R_f(EE) = 0.60$ 

MS (FAB): 602 (M+Li)\*

d) 4-[3-(2-Amino-ethoxy)-7,12-dihydroxy-10,13-dimethyl-hexadecahydrocyclopenta[a]phenanthren-17-yl]-pentansäure-methylester

30

1.7 g 4-{3-[2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-ethoxy]-7,12-dihydroxy-10,13-dimethyl-hexadecahydro-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl}-pentansäure-methylester sowie 0.52 ml Hydrazinhydrat (80%) werden in 14 ml Methanol gelöst und 3 Stunden unter Rückfluß gekocht. Anschließend wird auf 40°C abgekühlt und das

Reaktionsgemisch mit 8.7 ml einer 2N wäßrigen HCI-Lösung versetzt. 30 Minuten wird bei 40°C nachgerührt, anschließend die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Chromatographie an Kieselgel mit Aceton/Wasser 10:1 liefert 540 mg harzähnlichen Feststoffs.

5  $R_f(Aceton/Wasser 10.1) = 0.06$ 

MS (FAB): 466 (M+H)\*

e) 4-[3-(2-Amino-ethoxy)-7,12-dihydroxy-10,13-dimethyl-hexadecahydro-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl]-pentansäure

10

15

3 g 4-[3-(2-Amino-ethoxy)-7,12-dihydroxy-10,13-dimethyl-hexadecahydro-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl]-pentansäure-methylester und 310 mg NaOH werden in 5 ml Wasser sowie 30 ml Methanol 24 Stunden bei RT gerührt. Die Solventien werden im Vakuum entfernt, mit 200 ml Wasser aufgenommen und mit wäßriger HCI-Lösung auf pH = 7-7.5 gestellt. 1 Stunde wird nachgerührt und anschließend das Produkt abfiltriert. Man erhält 1.6 g eines blaßgelbe kristallinen Feststoffs. mp 185-195°C.

 $R_f(CH_2CI_2/MeOH/Essigsäure/Wasser 32:8:1:1) = 0.18$ 

MS (ES): 452 (M+H)\*

MS (DCI): 245 (M+H)+

20

25

30

f) 2-Methyl-3-(3,4,5-trifluoro-phenyl)-acrylsäure-ethylester

4.3 ml 2-Phosphonopropionsäure-triethylester werden in 30 ml wasserfreiem THF gelöst und bei 0°C 12.5 ml einer 1.6 N Lösung von n-Butyllithium in Hexan zugetropft.15 Minuten wird bei RT gerührt und anschließend eine Lösung von 3.2 g 3,4,5-Trifluorbenzaldehyd in 8 ml wasserfreiem THF zugetropft. Eine Stunde wird bei RT gerührt und 16 Stunden bei RT stehen gelassen. Das Reaktionsgemisch wird mit 300 ml Wasser verdünnt, 30 ml einer gesättigten wäßrigen Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung zugegeben und 3 mal mit je 100 ml EE extrahiert. Über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wird getrocknet und das Solvens im Vakuum entfernt. Chromatographie an Kieselgel mit EE/HEP 1:8 liefert 3.8 g farbloser Kristalle; mp 54°C.

 $R_f(EE/HEP\ 1:8) = 0.35$ 

- g) 3-(4-{2-[17-(3-Carboxy-1-methyl-propyl)-7,12-dihydroxy-10,13-dimethyl-hexadecahydro-cyclopenta[a]phenanthren-3-yloxy]-ethylamino}-3,5-difluoro-phenyl)-2-methyl-acrylsäure-ethylester
- 600 mg 4-[3-(2-Amino-ethoxy)-7,12-dihydroxy-10,13-dimethyl-hexadecahydro-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl]-pentansäure, 390 mg 2-Methyl-3-(3,4,5-trifluoro-phenyl)-acrylsäure-ethylester und 828 mg K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> werden in 10 ml Dimethylacetamid 2.5 Stunden lang bei 130°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird nach dem Abkühlen mit 400 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> verdünnt und mit 400 ml einer 5% wäßrigen NaHSO<sub>4</sub>-Lösung gewaschen. Über MgSO<sub>4</sub> wird getrocknet und das Solvens im Vakuum entfernt. Chromatographie an Kieselgel mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 10:1 liefert 155 mg eines farblosen Öls.

 $R_f(CH_2CI_2/MeOH\ 10:1) = 0.27$ 

MS (ES): 676 (M+H)\*

15

- i) 4-(3-{2-[2,6-Difluoro-4-(3-guanidino-2-methyl-3-oxo-propenyl)-phenylamino]ethoxy}-7,12-dihydroxy-10,13-dimethyl-hexadecahydrocyclopenta[a]phenanthren-17-yl)-pentansäure
- 130 mg Guanidin-Hydrochlorid und 125 mg Kalium-t-Butylat werden in 1 ml wasserfreiem DMF 30 Minuten bei RT gerührt. Anschließend wird eine Lösung von 150 mg 3-(4-{2-[17-(3-Carboxy-1-methyl-propyl)-7,12-dihydroxy-10,13-dimethyl-hexadecahydro-cyclopenta[a]phenanthren-3-yloxy]-ethylamino}-3,5-difluoro-phenyl)-2-methyl-acrylsäure-ethylester in 1 ml wasserfreiem DMF addiert und 6 Stunden bei 110- 115°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird dann auf 100 ml Wasser gegossen, mit wäßriger HCl-Lösung auf pH = 6 gestellt und das Produkt abfiltriert. Im Feinvakuum wird getrocknet und man erhält 8.0 mg eines amorphen Feststoffs. R<sub>f</sub>(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/Essigsäure/Wasser 32:8:1:1) = 0.21 MS (ES): 689 (M+H)\*

### Patentansprüche:

### 1. Verbindungen der Formel I

#### worin bedeuten

T1 und T2 unabhängig voneinander

$$\begin{array}{c|c} R(B) & R(F) \\ \hline \\ R(A) & R(C) \\ \hline \\ R(C) & O \end{array}$$

oder Wasserstoff, wobei T1 und T2 nicht gleichzeitig Wasserstoff sein können;

Z

5

10

R(A), R(B), R(C), R(D) unabhängig voneinander Wasserstoff, F, Cl, Br, I, CN, OH, NH<sub>2</sub>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, wobei die Alkylreste ein oder mehrfach mit F substituiert sein können, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl, NHR(7), NR(7)R(8), O-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, O-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-

Cycloalkyl, O-Phenyl, O-Benzyl, wobei der Phenylkern bis zu dreifach substituiert sein kann mit F, Cl, CF<sub>3</sub>, Methyl, Methoxy, NR(9)R(10);

- R(7), R(8) unabhängig voneinander Wasserstoff, -(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, wobei der

  Alkylrest ein oder mehrfach mit F substituiert sein kann,

  (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, Phenyl,

  Benzyl, wobei der Phenylkern bis zu dreifach substituiert sein kann mit

  F, CI, CF<sub>3</sub>, Methyl, Methoxy, NR(9)R(10); oder
- R(7), R(8) bilden gemeinsam eine Kette von 4 oder 5 Methylengruppen, von denen eine CH<sub>2</sub>-Gruppe durch Sauerstoff, Schwefel, NH, N-CH<sub>3</sub> oder N-Benzyl ersetzt sein kann;
  - R(9), R(10) unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Perfluoralkyl;

x Null, 1 oder 2;

15

30

y Null, 1 oder 2;

- 20 R(E), R(F) unabhängig voneinander Wasserstoff, F, Cl, Br, I, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, wobei der Alkylrest ein oder mehrfach mit F substituiert sein kann, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, O-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, O-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, O-Phenyl, O-Benzyl, wobei der Phenylkern bis zu dreifach substituiert sein kann mit F, Cl, CF<sub>3</sub>, Methyl, Methoxy, NR(9)R(10);
  - R(1), R(2), R(3) unabhängig voneinander Wasserstoff, F, Cl, Br, I, CN, -(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, wobei die Alkylreste ein oder mehrfach mit F substituiert sein können, -(C=O)-N=C(NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, -(SO<sub>0-2</sub>)-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, -(SO<sub>2</sub>)-NR(7)R(8), -O-(C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkylen-phenyl, -(C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkylen-phenyl, wobei die

Phenylkerne bis zu 3-fach substituiert sein können mit F, Cl, CF<sub>3</sub>, Methyl, Methoxy, -(C<sub>0</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkylen-NR(9)R(10);

L -O-, -NR(47)-, -(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkylen-, -(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkenylen-, -(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)
Alkinylen-, -COO-, -CO-NR(47)-, -SO<sub>2</sub>-NR(47)-,

-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-, -NR(47)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-, -NR(48)-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-, -CO-NR(48)
(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-, -O-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-, -SO<sub>2</sub>-NR(48)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-, -NR(48)-CO
CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-NR(48)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-, -, -NR(48)-CO-CH=CH-CO-NR(48)
(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-, -NR(48)-SO<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-

10

- R(47) Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, R(48)-CO-, Phenyl, Benzyl;
- R(48) Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, Phenyl und Benzyl, wobei der Phenylkern bis zu 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, CF<sub>3</sub>,Methyl, Methoxy;

15

20

- n 1 bis 8;
- R(40) bis R(45) unabhängig voneinander Wasserstoff, -OR(50), -SR(50), NHR(50), -NR(50)<sub>2</sub>, -O-(CO)-R(50), -S-(CO)-R(50), -NH-(CO)-R(50), -O-PO-(OR(50))-OR(50), -O-(SO<sub>2</sub>)-OR(50), -R(50), eine Bindung zu L; oder R(40) und R(41), R(42) und R(43), R(44) und R(45) bilden jeweils gemeinsam der Sauerstoff einer Carbonylgruppe;

wobei immer genau einer der Reste R(40) bis R(45) die Bedeutung einer Bindung zu L hat;

25

-OR(50), -NHR(50), -NR(50)<sub>2</sub>, -HN-CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>H, -HN-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-SO<sub>3</sub>H, -NH-CH<sub>2</sub>-COOH, -N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, -HN-CH(R46)CO<sub>2</sub>H, -OKa, wobei Ka ein Kation bedeutet, wie z.B. ein Alkali- oder Erdalkaliion oder ein guartäres Ammoniumion;

30

R(46) Wasserstoff C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Benzyl, -CH<sub>2</sub>-OH, H<sub>3</sub>CSCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, HO<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>-, HO<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>-;

35

R(50) Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Phenyl oder Benzyl, wobei der Phenylkern bis zu 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, CF<sub>3</sub>,Methyl, Methoxy;

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate.

2. Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß darin bedeuten

T1 und T2 unabhängig voneinander

oder Wasserstoff, wobeiT1 und T2 nicht gleichzeitig Wasserstoff sein können;

L-z

10

15

5

R(E) Wasserstoff, F, Cl, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, , -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, wobei die Alkylreste ein oder mehrfach mit F substituiert sein können, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkenyl, O-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl, O-Phenyl, O-Benzyl, wobei der Phenylkern bis zu dreifach substituiert sein kann mit F, Cl, CF<sub>3</sub>, Methyl, Methoxy, NR(9)R(10);

5

15

20

25

R(9), R(10) unabhängig voneinander Wasserstoff, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>;

R(1), R(2), R(3) unabhängig voneinander Wasserstoff, F, CI, CN,  $-SO_2-(C_1-C_4)-AlkyI$ ,  $-SO_2-N((C_1-C_4)-AlkyI)_2$ ,  $-SO_2-NH(C_1-C_4)-AlkyI$ ,  $-SO_2-NH_2$ , wobei die Alkylreste ein oder mehrfach mit F substituiert sein können,  $-O-(C_0-C_4)-AlkyI$ en-phenyI,  $-(C_0-C_4)-AlkyI$ en-phenyI, wobei die Phenylkerne bis zu 3-fach substituiert sein können mit F, CI, CF<sub>3</sub>, MethyI, Methoxy;

10 L  $-O_-$ ,  $-NR(47)_-$ ,  $-(C_1-C_4)_-$ Alkylen-,  $-(C_1-C_4)_-$ Alkenylen-,  $-(C_1-C_4)_-$ Alkinylen-,  $-COO_-$ ,  $-CO_-$ NR(47)-,  $-SO_2$ -NR(47)-,  $-O_-$ (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-,  $-NR(47)_-$ (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-,  $-NR(48)_-$ CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-,  $-CO_-$ NR(48)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-,  $-SO_2$ -NR(48)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-;

- R(47) Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, R(48)-CO-, Phenyl, Benzyl;
  - R(48) Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Phenyl und Benzyl, wobei der Phenylkern bis zu 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, CF<sub>3</sub>, Methyl, Methoxy;

n 1-4;

- R(41), R(42), R(45) unabhängig voneinander Wasserstoff, -OR(50), NHR(50), -NR(50)<sub>2</sub>, -O-(CO)-R(50), -NH-(CO)-R(50);
- R(50) Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Phenyl oder Benzyl, wobei der Phenylkern bis zu 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, CF<sub>3</sub>, Methyl, Methoxy;
- -OR(50), -NHR(50), -NR(50)<sub>2</sub>, -HN-CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>H, -HN-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-SO<sub>3</sub>H, -NH-CH<sub>2</sub>-COOH, -N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, -OKa, wobei Ka ein Kation bedeutet, wie z.B. ein Alkali- oder Erdalkaliion oder ein quartäres Ammoniumion;

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate.

3. Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß darin bedeuten

T1 und T2 unabhängig voneinander

oder Wasserstoff, wobei T1 und T2 nicht gleichzeitig Wasserstoff sein können,

und L-z

10

5

- R(E) Wasserstoff, F, Cl, CN,  $(C_1-C_4)$ -Alkyl,  $(C_1-C_4)$ -Alkyl,  $-O(C_1-C_4)$ -Alkyl,  $CF_3$ ,  $-OCF_3$ ;
- R(1), R(2) unabhängig voneinander Wasserstoff, F, Cl, CN, -SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)
  Alkyl, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, wobei die Alkylreste ein oder mehrfach mit F

  substituiert sein können, -O-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylen-phenyl, -(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylen-

phenyl, wobei die Phenylkerne bis zu 3-fach substituiert sein können mit F, Cl, CF<sub>3</sub>, Methyl, Methoxy;

R(3) Wasserstoff,

5

- 10 R(47) Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, R(48)-CO-, Phenyl, Benzyl;
  - R(48) Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Phenyl und Benzyl, wobei der Phenylkern bis zu 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, CF<sub>3</sub>, Methyl, Methoxy;
- 15 n 1-4;
  - R(41) Wasserstoff, -OH;
- K -OR(50), -NHR(50), -NR(50)<sub>2</sub>, -HN-CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>H, -HN-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>
  SO<sub>3</sub>H, -NH-CH<sub>2</sub>-COOH, -N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, -OKa, wobei Ka ein Kation bedeutet, wie z.B. ein Alkali- oder Erdalkaliion oder ein quartäres Ammoniumion;
- R(50) Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Phenyl oder Benzyl,wobei der Phenylkern bis zu 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, CF<sub>3</sub>, Methyl, Methoxy;

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

4. Verbindungen der Formel I, gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis
30 3, dadurch gekennzeichnet, daß Formel I die Struktur la aufweist

$$T_1$$
 $T_2$ 
 $R1$ 
 $R2$ 
 $R2$ 
 $R2$ 
 $R2$ 
 $R3$ 

#### worin bedeuten

T1 und T2 unabhängig voneinander

oder Wasserstoff, wobei T1 und T2 nicht gleichzeitig Wasserstoff sein können;

L-z

5

- Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl; R(E)
- unabhängig voneinander Wasserstoff, F, Cl, CN, -SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-R(1), R(2) Alkyl, -O-( $C_1$ - $C_4$ )-Alkyl, wobei die Alkylreste ein oder mehrfach mit F 10 substituiert sein können;

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

- 5. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem
   5 oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4.
  - 6. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 und ein oder mehrere lipidsenkende Wirkstoffe.

10

20

- 7. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Anwendung als Medikament zur Prophylaxe oder Behandlung von Gallensteinen.
- Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 in
   Kombination mit mindestens einem weiteren lipidsenkenden Wirkstoff als
   Medikament zur Behandlung von Gallensteinen.
  - 9. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff mit einem pharmazeutisch geeigneten Träger vermischt wird und diese Mischung in eine für die Verabreichung geeignete Form gebracht wird.
- 10. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche
   25 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikaments zur Prophylaxe oder Behandlung von Gallensteinen.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte onal Application No PCT/EP 99/07828

A. CLASS IPC 7	IFICATION OF SUBJECT MATTER C07J41/00 A61K31/575 C07J9/	00	
According t	o International Patent Classification (IPC) or to both national class	ification and IPC	
B. FIELDS	SEARCHED		
Minimum de IPC 7	ocumentation searched (classification system followed by classification s	ation symbols)	
	tion searched other than minimum documentation to the extent th		
Electronic d	lata base consulted during the international search (name of data	base and, where practical, searc	ch terms used)
C. DOCUM	ENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the	relevant passages	Relevant to claim No.
Α	EP 0 624 594 A (HOECHST AG) 17 November 1994 (1994-11-17) page 5, line 29 - line 38; exam	ples 26,27	1-10
Furth	ner documents are listed in the continuation of box C.	X Patent family member	ers are listed in annex.
"A" docume consid "E" earlier of filling d "L" docume which citatior "O" docume other n "P" docume later th	In which may throw doubts on priority claim(s) or is cited to establish the publication date of another in or other special reason (as specified) and the special reason (as specified) and treferring to an oral disclosure, use, exhibition or neans and published prior to the international filling date but can the priority date claimed	or priority date and not in cited to understand the p invention  "X" document of particular relecannot be considered no involve an inventive step  "Y" document of particular relecannot be considered to document is combined we ments, such combination in the art.  "&" document member of the	
	actual completion of the international search  3 January 2000	Date of mailing of the inte	rnational search report
	nailing address of the ISA European Patent Office. P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.	Authorized officer	
	Fax: (+31-70) 340-3016	Watchorn, F	

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte onal Application No PCT/EP 99/07828

Patent document cited in search report	nt	Publication date		Patent family member(s)	Publication date
EP 0624594 A	17-11-1994	AT	183191 T	15-08-1999	
			AU	673419 B	07-11-1996
			AU	6194994 A	10-11-1994
			CA	2123052 A	09-11-1994
			CZ	9401137 A	16-11-1994
			DE	59408602 D	16-09-1999
			FI	942077 A	09-11-1994
			HU	67574 A	28-04-1995
			IL	109580 A	12-03-1999
			JP	7002891 A	06-01-1995
			NO	941680 A	09-11-1994
			NZ	260471 A	27-04-1995
			US	5610151 A	11-03-1997

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inter onales Aktenzeichen
PCT/FP 00/07929

		FCI/EF	99/0/828 -
A. KLASSI IPK 7	FIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES C07J41/00 A61K31/575 C07J9/0	0	
Nach der in	ternationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Kla	ssifikation und der IPK	
	RCHIERTE GEBIETE		·
Flecherchies IPK 7	rter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymb CO7J A61K	ole )	
Recherchier	rte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, si	oweit diese unter die recherchierten Geb	lete.fallen
Während de	er Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (f	Name der Datenbank und evtl. verwende	ste Suchbegriffe)
C. ALS WE	SENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezelchnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angab	e der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Α	EP 0 624 594 A (HOECHST AG) 17. November 1994 (1994-11-17) Seite 5, Zeile 29 - Zeile 38; Bei 26,27	ispiele	1-10
Weite entne	ere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu ehmen	X Slehe Anhang Patentfamilie	
"A" Veröffen aber nu "E" ålteres C. Anmelc "L" Veröffen scheins anderei soll ode ausgeft "O" Veröffen eine Be "P" Veröffen dem be	tillichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, cht als besonders bedeutsam anzusehen ist  Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen  dedatum veröffentlicht worden ist  tillichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhalt er-  an zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer  n im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden  er die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie  ührt)  httlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung,  mutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht  illichung, die vor dem internationalen. Anmelderfatum aber nach	T" Spätere Veröffentlichung, die nach d oder dem Prioritätsdatum veröffentli Anmekdung nicht kollidiert, sonder Erfindung zugrundeliegenden Prinzt Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bet kann allein aufgrund dieser Veröffer erlinderischer Tätigkeit beruhend be "Y" Veröffentlichung von besonderer Bet kann nicht als auf erfindenscher Tät werden, wenn die Veröffentlichung i Veröffentlichungen dieser Kategonie diese Verbindung für einen Fachma "&" Veröffentlichung, die Mitglied dersett	cht worden ist und mit der nur zum Verständnis des der ps oder der ihr zugrundeliegenden deutung; die beanspruchte Erfindung tilchung nicht als neu oder auf trachtet werden seutung; die beanspruchte Erfindung igkeit beruhend betrachtet nit einer oder mehreren anderen in Verbindung gebracht wird und nn naheliegend ist een Patentfamilie ist
	B. Januar 2000	Absendedatum des Internationalen	mecnerchenberichts
	ostanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt. P.B. 5818 Patentlaan 2	Bevollmächtigter Bediensteter	
	Curpassians Patentamir F.B. 3616 Patentiaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016	Watchorn, P	

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inte males Aktenzeichen
PCT/EP 99/07828

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokum		Datum der Veröffentlichung		itglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP 0624594	Α	17-11-1994	AT	183191	•	15-08-1999
			AU	673419	_	07 <b>-</b> 11-1996
			AU	6194994	Α	10-11-1994
			CA	2123052	Α	09-11-1994
			CZ	9401137	Α	16-11-1994
			DE	59408602	D	16-09-1999
			FI	942077	Α	09-11-1994
			HU	67574	Α	28-04-1995
			IL	109580	Α	12-03-1999
			JP	7002891	Α	06-01-1995
			NO	941680	A	09-11-1994
			NZ	260471	A	27-04-1995
			ÜS	5610151		11-03-1997